

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

1084

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'UNIVERSITÉ)

PAR

Akbar RAFII

Né le 25 Octobre 1925, à TÉHÉRAN (Iran)

Présentée et soutenue publiquement le

DE QUELQUES CONSIDÉRATIONS
SUR LA CONDUITE A TENIR
DURANT LA MALADIE HEMOLYTIQUE
DU NOUVEAU-NÉ

A propos de 10 observations

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI -

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1962

N°

. T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Université)

par

Akbar R A F I I

Né le 25 Octobre 1925 à TEHERAN (Iran)

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

DE QUELQUES CONSIDERATIONS SUR
SUR LA CONDUITE A TENIR DURANT LA MALADIE HEMOLYTIQUE
DU NOUVEAU NE

A PROPOS DE 10 OBSERVATIONS

--:--

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

--

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BERNARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR Jean VERNE

2e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

I^o- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique gé- nérales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obste- tricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirur- gie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (F)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	IEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (G)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédi- que et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

MM.

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut	LENEGRE (J)
(Broussais	SOULIE (P)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)

MM.

Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent- de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie mé- dicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirur- gicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirur- gicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

	{ BOUR (H)
Médecine	{ LHERMITTE (F)
	{ PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	{ CABROL (C)
Anatomie	{ GOUINAUD (C)
	{ GILLOT (C)
	{ OLIVIER (G)
	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P)
	{ pr.s.ch.
Anatomie pathologique	{ ABELANET (R)
	{ BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	(CHOMETTE (G) (GOUYGOU (Ch)m.conf. (NEZELOFF (Ch.) (ORCEL (L) (PAILLAS (J)
Anesthésiologie	(KERN (E.) (VOURC'H (G) (BARBIER (P) (CHRISTOL (D)
Bactériologie	(Le MINOR (L) (TOURNIER (P)
	(BAULIEU Et.m.conf. (BOURILLON (R) (CARTIER (P) (DREYFUS (J.Cl.) (GONNARD (P) (KRUH (J) (JEROME (H)
Biochimie médicale	
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports	PLAS (F)
	(BOIRON (M) (DENOIX (P) (MATHE (G) (SELIGMANN (M) (CIVATTE (J) (DUPERRAT (B)
Carcinologie	
Dermato-Syphiligraphie	(LEDOUX-LEBARD (G) (BESSIS (M) (BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (DUHAMEL (G) (COUJARD (R)pr.s.ch.
Electro-Radiologie	
Hématologie	(MAROIS (M) (RACADOT (J) (BESANCON (F) (CORNET (A) (BOYER (J)pr.s.ch. (BLANCHER (G)
Histologie	
Hydrologie	(CORRE-HURST (Mme L) (SAPIN-JALOUSTRE (H) (BASTIN (R) (DUPONT (V)
Hygiène	
Maladies infectieuses	

MM.

	(DEROBERT (L)pr.s.ch.
Médecine légale	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
	(HADENGUE (A)
Médecine du travail	(ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	(PERTUISET (B)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(Le LORIER (G)
	(LEVY (J)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(SENEZE (J)
	(SUREAU (C)
	(THOYER-ROZAT (J)
	(BREGEAT (P)
Ophthalmologie	(DUBOIS (A)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(MEARY (R)
	(POSTEL (M)
	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-Laryngologie	(DEBAIN (J)
	(PIALOUX (P)
Parasitologie	(GOLVAN (Y)
	(LAPIERRE (J)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CERBONNET (G)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch.)
Pathologie chirurgicale	(DUBOST (Cl.)
	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GARBAY (M)
	(GARNIER (H)
	(Cl.de)GAUDART-d'ALLAINES
	(GERMAIN (A)
	(LATASTE (J)
	(LEVEQUE (B)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale	(NATALI (J)
	(PELLERIN (D)
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J)
	(BENHAMOU (J.P)
	(BERTHAUX (P)
	(BOIVIN (P)
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
	(MIKOL (Cl)
	(RICHTT (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CATINAT (J)
	(CHRETIEN (J)
	(COBLENTZ (B)
	(CONTAMIN (F)
Pathologie médicale	(COURY (C)
	(ETIENNE (J.P)
	(FREZAL (J)
	(FRITEL (D)
	(HENNEQUET (A)
	(HIMBERT (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(MOREAU (L)
	(NICK(J)
	(ROYER (P)
	(TOURNEUR (R)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
Pédiatrie-Puériculture	(LAFOURCADE (J)
	(LEPERCQ (G)
	(MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(VIALATTE (J)
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
	(DEJOURS (P)
Physiologie	(DURAND (J)
	(GIRARD m.conf.
	(HUGELIN (A)
	(SCHERRER (J)
	(CHANTEUR (J)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
	(pr.s.ch.
Physique médicale	(GREMY (F.)m.conf.
	(MILHAUD (G)
	(PELLERIN (P)
	(ROUCAYROL (J.Cl)
	(TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo phtisiologie	(KRUIS (B)
	(MEYER (A)
	(RENAULT (P)
Psychiatrie	(PICHOT (P)
	(DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
	(LAPRESLE (J)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A.)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
	(MARCHE (J)
	(AUVERT (J)
Urologie	(MOULONGUET (A)
	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)

MM.

Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P)	
	{ AMELINE (A)pr.s.ch.	
	{ VERNE (J.M)	
Clinique médicale	{ FERRAULT (M)	
	{ RAMBERT (P)	
	{ THIEFFRY (S)	
Clinique obstétricale'	{ GRASSET (J)	
	{ MAYER (M)	
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P)	
	{ OFFRET (G)	
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique		MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture		LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique		BARUK (H)
Clinique urologique		KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P)Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE { BOLTANSKI (E) ET UNIVERSITAIRE { LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté ..	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	} M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	
	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disser-
tations qui lui seront présentées, doivent être considé-
rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

A ma Mère,

Avec toute mon affection.

A ma Femme,

A mon Fils,

Avec toute ma tendresse.

A mes Beaux-Parents,

A tous les Miens.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE,

Professeur de Pédiatrie Sociale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Camarades d'Internat
de l'Hôpital du Havre,
de l'Hôpital de Pontoise,
de Mantes la Jolie,

A tous mes Amis.

DE QUELQUES CONSIDERATIONS SUR
LA CONDUITE A TENIR DURANT LA MALADIE HEMOLYTIQUE
DU NOUVEAU NE

A PROPOS DE 10 OBSERVATIONS

-:-:-

INTRODUCTION

-:-

Il n'est pas rare en clientèle que le médecin se voit demander, lors d'un examen prénuptial, s'il n'existe aucune incompatibilité sanguine. La grande presse, en effet, a fait connaître à la majorité des gens la possibilité d'accidents très graves lors de la grossesse ou à la naissance liés à une "incompatibilité de groupe sanguin" la maladie hémolytique néonatale est l'un de ces accidents; et elle n'est pas rare, puisque près de 103 cas ont été observés en une année à l'hôpital Baudelocque et près de 174 à l'hôpital Saint-Antoine.

Ces toutes dernières années n'ont vu aucune découverte remarquable dans la lutte contre la maladie hémolytique prénatale; néanmoins la meilleure codification de son traitement a entraîné une amélioration très sensible des résultats.

Ainsi à propos de 10 cas que nous avons pu observer, nous a-t-il paru intéressant de développer une fois de plus, les grandes lignes du traitement, après un bref rappel sur l'ensemble de la maladie.

-:-

CHAPITRE I

--

RAPPEL SUR LA MALADIE

--

La maladie hémolytique qui atteint l'enfant soit avant, soit dès sa naissance est la conséquence de l'iso-immunisation maternelle à un antigène sanguin (agglutinogène) que la mère ne possède pas et que l'enfant a hérité de son père (incompatibilité sanguine foeto-maternelle).

1) La découverte du mécanisme étio-pathogénique de la maladie a été faite pour le facteur Rh qui reste, et de loin, l'agglutinogène le plus fréquemment responsable de la maladie.

L'antigène Rh presque toujours en cause est l'agglutinogène Rh standard ou D; l'individu qui le possède est dit Rh (+) ou (D), celui qui ne le possède pas est dit Rh (-) ou (d). Mais à côté de ce facteur D, existent d'autres agglutinogènes C et E et leurs allélomorphes habituels c et e, qui peuvent être aussi à l'origine d'une incompatibilité foeto-maternelle, et le système Rh semble être constitué chez tout individu par deux blocs complexes l'un hérité du père, l'autre de la mère, selon les lois de Mendel.

Ce qui caractérise les incompatibilités

du système Rh, c'est qu'elles exigent, pour se manifester; une sensibilisation préalable : dans le domaine qui nous intéresse, une mère ne fabriquera pas des agglutinines contre un de ces facteurs que si elle a eudéjà des grossesses hétéro-spécifiques ou si elle a reçu des injections de sang incompatible, même minimes.

En raison de cette caractéristique, il est possible de rapprocher du système Rh bien qu'indépendants de lui, d'autres antigènes qui peuvent être exceptionnellement à l'origine de maladies hémolytiques superposables à la maladie Rh tels que les groupes Kell-Cellano-Kidd et même des "antigènes de famille".

Système O A B : Au contraire, il faut dissocier semble-t-il, les maladies hémolytiques par anticorps communs Anti A ou Anti B, parce qu'elles n'exigent pas pour se manifester, une sensibilisation préalable, et surtout parce qu'elles nous paraissent, du moins actuellement, ne pas poser les mêmes problèmes et ne pas demander une conduite thérapeutique identique. C'est uniquement comme traitement préventif de l'ictère nucléaire que l'exsanguino-transfusion doit être envisagée dans la maladie hémolytique O A B. Habituellement ces maladies O A B rares n'exigent qu'une seule exsanguino-transfusion et les résultats sont excellents. Nous n'avons que peu d'éléments pour faire une étude approfondie de ces maladies, aussi nous contenterons-nous seulement de les mentionner ici.

2) Les manifestations cliniques se divisent en deux groupes, comme le traitement d'ail-

leurs, selon qu'il s'agit de syndromes de la période intra-utérine, ou de la période néo-natale.

- En période intra-utérine. La plupart des troubles découlent de la mort du fœtus : soit avortement (en général autour du 4^e mois) soit mort fœtale (après le 6^e mois). Ces dernières ne sont pas rares puisqu'on a pu en noter dans 20 pour cent environ des grossesses chez les femmes iso-immunisées.

- La maladie hémolytique néo-natale se traduit essentiellement par l'ictère grave caractérisé par sa précocité, parfois dès les premières minutes, presque toujours dans les 24 premières heures; son intensité est rapidement croissante, flamboyant au début, il devient ensuite marron foncé, verdâtre et, en l'absence de traitement, son évolution habituelle est la mort en quelques jours. Bien sûr toutes les formes cliniques sont possibles, plus rapidement fatales ou au contraire simples ictères d'alarme, formes anémiques. Mais dans l'ensemble le pronostic en l'absence de traitement est très sombre. Celui-ci ne repose actuellement que sur des bases palliatives : l'exsanguino-transfusion et l'accouchement prématuré provoqué. Mais quels résultats en attendre ...?

CHAPITRE II

--:

DIX OBSERVATIONS

--:

Observation 1

Il s'agit d'un cas d'anémie hémolytique traité par déclenchement prématuré de la grossesse au huitième mois.

- La mère est D Rh (-) sensibilisée par hétérohémothérapie injection en 1947 de 5-10 millilitres de sang B Rh (+) après appendicectomie.

- Le père est A Rh (+) hétérozygote

- Il s'agit de la troisième grossesse et du deuxième enfant vivant. Il y avait déjà eu une atteinte antérieure. Premier enfant en 1953 : accouchement à 8 mois et quart, ic-
tère intense le deuxième jour, persistant 2 mois, non traité. L'enfant A Rh + est bien portant.

- Deuxième enfant (1957) Fausse couche à 3 mois.

- Troisième enfant (1960) évolution normale.

- Un dosage d'agglutinines montre au cours de cette grossesse :

	en solution salée	en sérum humain
4e mois	traces	1/4
6e mois	traces	1/4

	en solution salée	en sérum humain
7e mois	1/1	1/8
8e mois	1/1	1/16

- Déclenchement provoqué de l'accouchement au huitième mois par pose d'un ballon de Boissard.

- L'enfant crie aussitôt, il pèse 2740 grammes et mesure 44 centimètres.

- Son groupe est Rh (-).

- Le test de Coombs est négatif.

- Très bon aspect à la naissance.

- Evolution : un ictère d'intensité moyenne apparaît le deuxième jour, et persiste quatorze jours par incompatibilité C. Le foie et la rate restent normaux. :

Aucun traitement n'est entrepris. Seule persista une légère anémie qui se répara spontanément.

- La croissance se développa normalement, semble-t-il, puisque l'enfant sort le 23e jour, pesant 2850 grammes en bon état, et que revu 13 mois plus tard, il pèse alors 9850 grammes et mesure 76 centimètres. Il se tient debout et a déjà percé six dents.

- Tout récemment, à 25 mois d'après une lettre de la mère, son développement psychomoteur est tout-à-fait normal.

Observation 2

Dans cette observation la mère est A Rh (-) sensibilisée par ses grossesses antérieures.

Il s'agit en effet de la troisième grossesse. Les deux premières ayant été normales, seule la troisième est un cas d'anémie hémolytique.

- Il est vrai que le procréateur des deux premières n'est pas le même que pour celle en question.

- Un dosage d'agglutinines montre :

	en solution salée	en sérum humain
8 mois 3/4	1/1	1/16
9 mois	1/1	1/16

- L'accouchement naturel se fait à terme. Les bruits du coeur n'avaient jamais été perçus depuis l'entrée de la femme à la maternité. La fille est mort-née, pèse 3480 grammes mais ne présente aucun signe d'anasarque.

- Le placenta est d'aspect normal, il pèse 730 grammes.

- On voit ici combien la sensibilisation par des grossesses peut être d'emblée très grave et un premier accident très sévère. On peut de plus se demander dans le cas présent si l'interruption de la grossesse à 8 mois n'aurait pas évité la mort in utero. Mais rien ne laissait prévoir cet accident. Il est d'autre part une règle préconisée par de nombreux auteurs de ne jamais déclen-

cher un accouchement prématuré chez un premier atteint. Il ne semble pas que cet exemple malheureux nous autorise à passer outre systématiquement.

°
° °

Observation 3

- La mère dans ce cas a un groupe sanguin A Rh (-). Elle a été sensibilisée par trois transfusions faites en 1947 pour hémorragies des suites de couches.

- Le père est A Rh (+) hétérozygote.

- Il s'agit là de la neuvième grossesse, dont il reste 4 enfants dont 1 atteinte antérieure.

- en 1944 : premier enfant bien portant

- en 1946 : deuxième enfant bien portant

- en 1947 : troisième enfant bien portant mais pendant les suites obstétricales deux transfusions pour hémorragie sont nécessaires.

- en 1951 : nouvel enfant qui présente cette fois un ictère à la naissance. On découvre l'incompatibilité, l'enfant est exsanguinotransfusé le deuxième jour, mais il meurt le sixième jour.

- en 1953 : fausse couche spontanée au 5e mois.

- en 1955 et 1956 : deux fausses couches provoquées suivies de curetages

- en 1958 évolution normale de la grossesse en cours.

- le dosage d'agglutinines montre :

	en solution salée	en sérum humain
au 4e mois	1/1	1/16
au 5e mois	1/1	1/32
à 6 mois ½	traces	1/16

Les bilans hépatique et rénal sont normaux à la 34e semaine.

Les dosages hormonaux montrent un aspect normal à la même date.

- Interruption de la grossesse à 8 mois pour césarienne après échec de tentative de déclenchement.

L'enfant crie aussitôt. Il pèse 2420 grammes et mesure 44 centimètres.

Son groupe est A Rh (-)

Le test de Coombs négatif

L'enfant ne paraît pas atteint mais il présente des signes de prématurité et une cyanose.

Evolution - Quelques troubles respiratoires sont à noter dans les premiers jours : ainsi qu'une certaine agitation. La ponction lombaire ramène un liquide limpide, légèrement hypertendu. On craint un oedème cérébral mais une amélioration se fait après la P.L.

La mère et l'enfant partent sans autorisation le 18e jour. Ce dernier pesait 2460 grammes.

Dans ce cas malgré l'hétérozygotie du père tout invitait à interrompre la grossesse avant terme : la grande multiparité, la sensibilisation par transfusions, la gravité de la première atteinte. Les agglutinines sont restées à des taux peu élevés, mais elles existaient. L'impossibilité de prévoir à coup sûr le groupe de l'enfant a malheureusement fait imposer dans ce cas, sans nécessité les inconvénients d'une césarienne à la mère et les risques de la prématurité chez l'enfant.

°
° °

Observation 4

La mère est B Rh (-) sensibilisée en 1953 avant toute grossesse, par une transfusion après amygdaléctomie.

Le père O Rh (+) hétérozygote.

Il s'agissait là de la deuxième grossesse, du deuxième enfant mais aussi de la deuxième atteinte pour incompatibilité.

En 1956 lors d'une première grossesse on nota chez l'enfant nouveau-né un ictère dès la première heure, très intense et s'accroissant encore à la dixième heure. Malgré l'exsanguino-transfusion faite au deuxième jour l'enfant meurt.

- en 1958, l'évolution de la grossesse est normale.

- le dosage d'agglutinines montre :

	en solution salée	en sérum humain
5 mois	traces	1/16

	en solution salée	en sérum humain
6 mois	traces	1/32
8 mois	1/1	1/16
8 mois 1/3 lors de l'accouchement	1/1	1/256

Les bilans hépatique et rénal sont normaux à la 15e semaine et à la 35e semaine de la gestation.

Les dosages hormonaux faits aux mêmes dates montrent une élimination normale.

On décide l'accouchement prématuré provoqué à huit mois mais la mère ne se présente pas à la date prévue.

Finalement l'accouchement est fait vers huit mois et dix jours par pose d'un ballon et injection d'hypophyse.

L'enfant nouveau-né est bouffi d'oedème, d'une pâleur intense avec un subictère du visage et de larges plaques de purpura. On note une hépatosplénomégalie considérable et aussi une hypotonie totale. Aucun réflexe.

- Son groupe est B Rh (+)

- Le test de Coombs est positif.

- Le placenta est infiltré présentant un aspect "chair à saucisses". Il pèse 670 grammes.

- L'enfant meurt après 1 heure 15 de vie.

- A l'autopsie on constate l'existence d'une ascite importante, d'une très grosse rate,

d'un énorme foie atteignant la fosse iliaque droite et l'hypocondre gauche. En outre existe un oedème cérébral important, mais pas d'ictère nucléaire macroscopiquement visible.

Bien qu'il ait vécu 1 heure 15, on peut rapprocher la mort de cet enfant nouveau-né de celle des mort -nés.

La sensibilisation maternelle, par transfusion, avait déjà donné lieu à un accident mortel chez le premier enfant. Mais ni la surveillance clinique, ni le résultat des examens de laboratoire ne permettaient de prévoir une évolution aussi grave pour cette seconde grossesse.

Il faut signaler que d'ailleurs, des cas identiques ont guéri grâce aux moyens plus conséquents mis en oeuvre et aux progrès de la réanimation. On cite le cas de trois enfants, amenés de ville à la Clinique Baudelocque, au cours de l'année 1958, et qui ont pu être réanimés.

°
° °

Observation 5

La mère A Rh (-) est soignée dans le service pour une troisième grossesse. Il s'agit du deuxième enfant vivant mais du premier atteint.

Le père est O Rh (+) homozygote.

A l'interrogatoire serré, on reconstitue l'histoire des précédentes grossesses :

- 1952 . Enfant mâle, bien portant, pas d'ictère.

- 1955 Fausse couche à 5 mois, il s'agirait d'un placenta praevia? De toute façon, plusieurs transfusions sont faites à la mère.

- En 1959 grossesse en cours d'évolution, quasi normale. On note cependant une albuminurie modérée.

Le dosage d'agglutinines demandé au moment de l'accouchement révèle des traces en solution salée et 1/128 en sérum humain.

L'accouchement prématuré se fait spontanément à huit mois. L'enfant crie aussitôt. Il pèse 2980 grammes.

Son groupe est A Rh (+)

Le test de Coombs est positif.

On note un ictère discret à la quatrième heure, mais dans l'ensemble le nouveau-né est d'aspect normal. Mais peu à peu l'ictère s'intensifie. Une exsanguino-transfusion est faite à la quinzième heure -500 cc - A Rh (+).

L'évolution est favorable, néanmoins le vingt et unième jour l'enfant est réhospitalisé pour anémie secondaire et deux fois on lui refait des transfusions 150 millilitres A Rh (+) le trente et unième jour et 100 millilitres A Rh (+) le quarante septième jour.

Revu régulièrement jusqu'à l'âge de 21 mois, l'enfant est en excellent état. Il pèse alors 11,500 Kg et mesure 85 centimètres. Son développement psychomoteur est normal. Il entend bien.

Observation 6

La mère A Rh (-) est sensibilisée par ses grossesses.

Le père est A Rh (+) hétérozygote.

Il s'agit de la sixième grossesse, du troisième enfant et du troisième atteint.

- en 1944, lors de la première grossesse, mort du fœtus in utéro après une crise comitiale s'accompagnant d'une chute violente.

- en 1947, fausse couche provoquée à deux mois.

- en 1951, naissance d'un enfant porteur d'ictère précoce, qui meurt à la 24^e heure. On découvre seulement à ce moment l'incompatibilité Rh.

- en 1954, déclenchement de l'accouchement prématuré provoqué à 8 mois. L'enfant Rh (+) est exsanguino-transfusé, et depuis bien portant.

- en 1956, fausse couche provoquée à deux mois.

- en 1959, grossesse en cours d'évolution normale.

- Les dosages d'agglutinines montrent successivement :

	en solution salée	en sérum humain
au 3 ^e mois	traces	1/16
à 5 mois	1/1	1/8
à 6 mois $\frac{1}{2}$	néant	1/16
à 7 mois $\frac{1}{2}$	1/1	1/16
à 8 mois	1/1	1/32

- Le déclenchement de l'accouchement est provoqué à 8 mois par pose d'un ballon et injections d'hypophyse.

L'enfant crie assitôt. Il pèse 2350 grammes et mesure 47 centimètres.

Son groupe sanguin est A Rh (+).

Le test de Coombs est positif.

On remarque la constitution d'un léger ictère la première heure, mais l'aspect général du nouveau-né est celui normal d'un prématuré de huit mois.

Une exsanguino-transfusion est faite à la septième heure par 550 millilitres de sang A Rh (+).

Evolution Subictère pendant huit jours. Mais pas d'anémie, par de troubles nerveux. En quelques dizaines de jours apparaissent successivement une otite, puis une infection rhinopharyngée et pulmonaire. Enfin la croissance se poursuit correctement. L'enfant sort au 47e jour bien portant.

Il est suivi jusqu'à 23 mois. A cet âge, il pèse 12 Kg et mesure 81 centimètres. C'est un bel enfant, éveillé, sociable. Son sommeil est bon. Il entend bien. Son développement psychomoteur est normal.

°
° °

Observation 7

La mère est du groupe sanguin O Rh (-) et

a été sensibilisée par ses grossesses.

Le père est O Rh (+) homozygote

Il s'agit de la sixième grossesse, du sixième enfant mais seulement du deuxième atteint.

- en 1951, accouchement à 8 mois 1/4 pas d'ictère, l'enfant une petite fille O Rh (+) est bien portante.

- en 1952, un garçon, pas d'ictère, bien portant, son groupe sanguin est également O Rh (+).

- en 1954, un autre garçon O Rh (+) également mais cette fois le nouveau-né présente un léger ictère à la naissance, ictère qui cède spontanément et l'enfant est bien portant.

- en 1955, un autre garçon, pas d'ictère O Rh (+), bien portant.

- en 1957, au sixième mois albuminurie, hypertension, oedème, accouchement spontané à 8 mois d'un enfant pesant 3400 grammes, qui meurt 10 minutes après la naissance.

Le placenta pesait 1500 grammes.

On conclut à un anasarque foeto-placentaire et on découvre la discordance Rh.

- en 1960, nouvelle grossesse d'évolution normale.

Le dosage d'agglutinines montre :

	solution salée	sérum humain
à 6 mois	traces	1/16
à 7 mois 3/4	1/1	1/32

Des dosages hormonaux sont pratiqués à la 31^e semaine de la grossesse.

Le taux de folliculine apparaît normal. Par contre, le taux des 3 Alpha stéroïdes et du prégnañdiol sont à la limite très inférieure de la moyenne normale.

Un bilan hépatique et rénal fait à la même date se révèle normal.

L'accouchement prématuré est provoqué à 8 mois par pose d'un ballon et injections d'hypophyse.

- L'enfant crie aussitôt après désobstruction du carrefour aérodigestif.

- Il pèse 2670 grammes

- Mesure 47 centimètres.

- Son groupe sanguin est O Rh (+)

- Le test de Coombs est positif.

Dès la troisième heure, on note une hépatosplénomégalie importante et un subictère. De plus se forment certains oedèmes et s'installe une hypertonie notable. Pas de signes hémorragiques cependant. L'état nerveux est satisfaisant.

Une première exsanguino-transfusion est faite à la troisième heure de 600 millilitres de sang O Rh (-). Puis une deuxième exsanguino-transfusion à la vingt cinquième heure en raison de la sévérité de l'atteinte et de la gravité des antécédents. Elle doit être arrêtée après le passage de 450 millilitres de sang

O Rh.(-) pour assourdissement des bruits du coeur malgré l'injection de calcium.

Evolution L'ictère est peu intense. Bonne croissance. Aucun trouble nerveux n'est à relever. Mais une anémie secondaire s'installe, ce qui nécessite une nouvelle transfusion, de 100 millilitres seulement cette fois, de sang O Rh (+) à 40 jours.

L'enfant sort alors en bon état général.

Il est suivi jusqu'à 25 mois, pèse alors 11,600 Kg et mesure 84 centimètres, son aspect général est très satisfaisant. Il parle et entend bien. Le développement psychomoteur est normal.

o.
o. o.

Observation 8

La mère A Rh (-) a été sensibilisée doublement, d'une part par ses grossesses antérieures, d'autre part par une transfusion après avortement.

Le père est inconnu.

Il s'agit de la quatrième grossesse, du deuxième enfant et du premier atteint.

- en 1951, un enfant bien portant, actuellement en nourrice.

- en 1952, fausse couche provoquée à 2 mois.

- en 1955, nouvelle fausse couche mais cette fois spontanée aux dires de la mère, survenue au troisième mois, et nécessitant une

transfusion.

- en 1959, nouvelle grossesse. On note chez la mère un excès de liquide mais sans albuminurie ni hypertension artérielle.

Les dosages d'agglutinines montrent :

	en solution salée	en sérum humain
au 3e mois	1/1	1/8
au 7e mois	1/1	1/32
au 8e mois	1/1	1/32
à 8 mois et 10 jours	1/1	1/64

A huit mois et 10 jours la grossesse est interrompue par césarienne, après échec d'un essai de déclenchement par pose d'un ballon.

L'enfant est réanimé pendant huit minutes avant de pousser son premier cri.

Il pèse 3050 grammes.

Son groupe sanguin est A Rh (+).

Le test de Coombs est positif.

Dès la première heure, on note un ictère précoce avec hépato-splénomégalie. Pâleur, oedèmes et hypotonie.

- Une première exsanguino-transfusion est faite à la quatrième heure de 550 millilitres de sang O Rh (-) avec substances.

- Une deuxième exsanguino-transfusion doit de nouveau être faite à la 19^e heure, en

raison de la gravité de l'atteinte.

Evolution L'ictère d'intensité moyenne persiste pendant 15 jours. La croissance de l'enfant est correcte. Pas de troubles nerveux. Là encore on note la formation d'une anémie secondaire, minime cette fois et spontanément réparée. L'enfant sort le 47^e jour et pèse 3500 grammes. Il est bien portant.

Il sera suivi régulièrement, marché à 12 mois.

A 28 mois, il pèse 12,220 Kg et mesure 90 centimètres, il parle et entend bien. C'est un enfant calme, sociable, tout à fait normal.

°
° °

Observation 9

La mère A Rh (-) est sensibilisée par une transfusion faite en 1959 à l'occasion d'une résection du genou pour tumeur blanche. Cela avant toute grossesse.

Le père a un groupe sanguin O Rh (+) homozygote. Il s'agit de la troisième grossesse, du troisième enfant et du troisième atteint.

- en 1958, accouchement spontané à huit mois 1/2 d'un enfant porteur d'un ictère précoce intense et qui décède à trois jours sans traitement.

- en 1959, interruption de la grossesse à 8 mois par césarienne. L'enfant nouveau-né est exsanguino-transfusé à la troisième heure,

mais il meurt à la sixième heure.

- en 1960, grossesse d'évolution normale.

- Le dosage d'agglutinines est fait à l'accouchement

en solution saline	en sérum humain
Néant	1/64

Au huitième mois, la grossesse est interrompue par césarienne itérative :

L'enfant crie aussitôt.

Il pèse 2450 grammes.

Son groupe est A.Rh (+).

Le test de Coombs est positif.

Dès la première heure, on note un ictère discret et une pâleur intense. L'examen neurologique est normal. Mais à la troisième heure, l'état s'aggrave rapidement, pâleur cireuse, hypotonie, gémissements.

- Une première exsanguino-transfusion est faite à la troisième heure de 600 millilitres de sang O Rh (-) avec substances.

- Une deuxième exsanguino-transfusion est nécessaire à la 24^e heure de 500 millilitres de sang O Rh (-) avec substances, bien supportée malgré l'état précaire de l'enfant.

Evolution L'ictère est discret et le restera. Mais la pâleur va s'intensifiant, devient cireuse. La respiration de son côté peu à peu devient irrégulière avec pauses. Tirage sous-

costal, accès de cyanose et malaises.

La ponction lombaire ramène une goutte de liquide clair.

L'enfant meurt à la 52e heure.

A l'autopsie on note une hydronéphrose gauche. Pas d'ictère nucléaire macroscopiquement visible.

En raison de la sensibilisation par une transfusion et de l'évolution des grossesses précédentes, on décide d'interrompre la gestation à huit mois par voie haute d'emblée pour éviter un déclenchement sur un utérus déjà césarisé pour cause obstétricale.

L'enfant paraît peu atteint à la naissance malgré la gravité des accidents antérieurs. Mais l'état s'aggrave brusquement et la mort survient à la 52e heure après deux exsanguino-transfusions.

Il s'agit ici d'une de ces formes à évolution foudroyante par lesquelles la thérapeutique est encore dépassée. On voit en outre combien une transfusion hétéro-groupe peut avoir de lourdes conséquences sur l'avenir obstétrical et familial des malades.

° ° °

Observation 10 (de la Maternité-Hôpital Baudelocque).

- La mère de groupe sanguin B Rh (-) a été sensibilisée par ses grossesses.

- Le père est A Rh (+) homozygote.

- Il s'agit de la troisième grossesse, du troisième enfant, du deuxième atteint.
- en 1952, pas d'ictère, enfant bien portant.
- en 1957, ictère précoce intense avec anémie chez le nouveau-né qui meurt au dixième jour sans traitement.
- en 1959, grossesse d'évolution normale.

Le dosage d'agglutinines à l'accouchement montre :

- | | |
|----------------------|--------|
| - en solution saline | traces |
| - en sérum humain | 1/2 |

Déclenchement à 8 mois $\frac{1}{2}$ de l'accouchement prématuré par pose d'un ballon et injections d'hypophyse.

- L'enfant crie aussitôt.
- Il pèse 3040 grammes.
- Son groupe sanguin est A. Rh (+).
- Le test de Coombs est positif.

A la première heure un début d'ictère apparaît s'accompagnant d'une légère cyanose. On note l'existence d'un foie très gros.

A la troisième heure une exsanguino-transfusion de 550 millilitres de sang O Rh (-) est faite.

En raison de l'apparition très rapide de signes nerveux anormaux, une nouvelle exsanguino-transfusion est pratiquée au quatrième jour, de 500 millilitres de sang O Rh (-)

avec substances. La bilirubinémie est à 20 milligrammes pour cent. A la répétition de l'exsanguino-transfusion aurait été associée la rehibernation profonde.

Evolution L'ictère est peu intense pendant neuf jours. Le cinquième jour est constitué un tableau typique d'ictère nucléaire: opisthotonos, mouvements d'enroulement. Ces signes nerveux disparaissent le treizième jour. A la sortie, le 36e jour, le pronostic nerveux est cependant très réservé.

Revu un mois plus tard pour transfusion de 110 millilitres de sang A Rh (+) le nourrisson a un aspect très anormal: opisthotonos, mauvaise succion, mélange d'hypo-et d'hypertonie. Pas de réaction au bruit ; ictère nucléaire certain.

Suivi régulièrement jusqu'à l'âge de 25 mois. Dès deux mois et demi, l'enfant redresse la tête et sourit. Il s'éveille bien vers six mois, se tient debout à 12 mois et marche à 18 mois. Cependant il a tendance à se mettre en opisthotonos et à rejeter la tête en arrière au moindre bruit jusqu'à six mois. L'hypertonie disparaît vers 20 mois. A 22 mois, on note encore certains troubles de l'équilibre. A 25 mois, l'enfant pèse 10,200 kg, mesure 84 centimètres et est éveillé, entend bien, mais il est coléreux et dort mal. Le tonus est normal. L'aspect et le développement psychomoteur sont ceux d'un enfant normal.

A la suite de sa première exsanguino-transfusion cet enfant n'avait pas donné d'inquiétude jusqu'au quatrième jour. C'est pourquoi on n'a pas cru utile de répéter le traitement.

Mais à cette date apparaissent des signes nerveux anormaux, en même temps que le taux de bilirubine atteint 20 mg pour cent bien que l'ictère soit peu intense. Refaite trop tard, une deuxième exsanguino-transfusion n'évite pas l'installation d'un ictère nucléaire.

-:-

CHAPITRE III

--:-

LES ETAPES DU TRAITEMENT

--:-

De ces quelques observations, il serait possible de déduire s'il en était besoin les grandes étapes du traitement de l'anémie hémolytique. Du moins elles fournissent une preuve supplémentaire du bien fondé de ce traitement.

En effet trois grands principes sont essentiellement à la base de la thérapeutique:

1. le dépistage systématique de l'isoimmunisation.
2. La surveillance de la grossesse par une triple collaboration obstétricale hématologique et pédiatrique ainsi que l'accouchement provoqué prématuré au huitième mois dans un très grand nombre de cas.
3. Le traitement aussi précoce que possible du nouveau-né atteint de maladie hémolytique à base d'exsanguino-transfusion, répétée si nécessaire.

I - Le dépistage systématique des isoimmunisations anti Rh standard (qui sont les plus fréquentes) doit être fait par le groupage systématique des femmes au cours de la grossesse. Cette méthode est de beaucoup la meil-

leure puisqu'elle permet d'une part la surveillance de la grossesse, d'autre part l'examen clinique et hématologique de l'enfant dès sa naissance.

Pour qu'il soit efficace ce dépistage doit reposer à la fois sur la clinique et sur le laboratoire.

Cliniquement, il est possible par l'interrogatoire de retrouver des manifestations de maladies hémolytiques dans les antécédents obstétricaux des femmes qui viennent consulter. Il suffit de demander systématiquement la façon dont ont évolué les précédents accouchements et notamment s'il y eut, mort in utéro ou anasarque fecto-placentaire ou ic-tère grave ayant entraîné la mort du nouveau-né dans les premiers jours ou même certaines affections d'apparence moins grave : soit ic-tère ayant guéri spontanément mais insolite par sa précocité, son intensité, sa durée, soit anémie demeurée inexpliquée, soit encore retard psychomoteur sans cause évidente.

L'absence de ces accidents évocateurs ne doit pas forcément rassurer sur l'évolution de la grossesse en cours. En effet, l'apparition du premier accident peut ne survenir qu'après le quatrième ou le cinquième enfant parfois plus tard encore (nous avons cité plusieurs observations après le deuxième enfant). L'hétérozygotisme du père, l'immunisation parfois lente de la mère explique sans doute de tels faits.

En outre, l'immunisation peut être les résultats de transfusions antérieures, ou même de simples injections de sang hétérogroupe. Il semble même que ces sensibilisations soient

particulièrement nocives pour le foetus, plus encore que celles résultant de grossesses antérieures. Dans la majorité des cas de tels antécédents sont faciles à retrouver, la femme n'ignore pas une transfusion reçue à l'âge adulte. Mais une transfusion faite dans l'enfance, plus encore une injection intramusculaire de sang dont on sait que ce fut la vogue à une certaine époque, peuvent être ignorées d'elle. C'est dire que "bien des femmes ont été immunisées à leur insu et supportent dès leur première gestation les conséquences fâcheuses d'un traitement lointain".

Aussi le dépistage sérologique même s'il n'a semblé avoir aucune possibilité d'isoimmunisation doit-il être systématique, et compléter l'interrogatoire chez toutes les femmes qui se présentent pour la première fois à la consultation des femmes enceintes on détermine le groupe A.B.O. et le Rhésus standard. Chez toute femme Rh (-) reconnue, on recherche systématiquement dès la première consultation l'existence d'agglutinines irrégulières. Ces recherches sont répétées au troisième, sixième, septième, huitième et neuvième mois de la grossesse, et nous avons vu au cours des observations relatées ci-dessus la valeur de cet examen. Dès que les agglutinines apparaissent, la femme est dirigée sur la consultation spécialisée.

Mais le laboratoire ne permet pas de dépister les isoimmunisations à d'autres agglutinines que Rh standard, et il importe donc de ne jamais relâcher ni la rigueur des interrogatoires des femmes enceintes (antécédents, injections de sang), ni la surveillance des nouveaux nés dans les premières 24 heures (apparition d'un ictère précoce).

Chez le nouveau-né d'ailleurs, la maladie hémolytique peut être décelée ou confirmée par la mise en évidence d'un test de Coombs direct positif dont la valeur n'est absolue, là encore, que dans la maladie hémolytique du système Rh. On ne négligera pas, comme le soulignaient GERBEAUX et MALLET encore récemment, les autres examens : numération des globules rouges et taux d'hémoglobine, taux d'érythroblastes et taux de bilirubine, mais on ne devra pas attendre les résultats pour prendre position. Donc première étape du traitement :

Dépister de façon systématique à la fois par la clinique et le laboratoire toute iso-immunisation anti-Rh, tout en sachant qu'il peut exister d'autre agglutinogène que le Rh. Standard. Partant de cette certitude, deux possibilités nous sont offertes : agir pendant l'évolution de la grossesse, agir dans les premières heures de la vie du nouveau-né.

II - Problème thérapeutique chez la femme enceinte.

Avant tout, lorsque la femme iso-immunisée est suivie au cours de la grossesse, on doit redouter la mort du fœtus in utéro avant la fin de la gestation. Ceci d'autant plus que la majorité des auteurs s'accordent pour reconnaître que "la plus grosse mortalité de la maladie hémolytique est ante-natale". DIAMOND compte que 20 pour cent des grossesses chez les femmes iso-immunisées aboutissent à la mort avant la naissance, et c'est un chiffre voisin que mentionnent BOREAU et DAVID dans leur étude sur les antécédents

d'une série continue de femmes enceintes iso-immunisées surveillées à la consultation du Professeur LACOMME. La majorité de ces morts se produisent dans les dernières semaines de la gestation, pour L.K. DIAMOND plus de la moitié, pour M. LACOMME 65 pour cent surviennent au cours des derniers mois.

Aussi apparaît-il logique de soustraire le fœtus à l'action des anticorps maternels, dès qu'il est viable. Cette solution a été longuement controversée, notamment par les auteurs américains, mais c'est à celle que se rallie la majorité des auteurs français dont les statistiques sont très satisfaisantes. La surveillance au cours de la grossesse vise donc essentiellement à pouvoir déterminer quelle est la date propice à l'interruption de la grossesse, située entre :

- le plus tard possible pour une bonne formation du fœtus

- le plus tôt possible dès l'apparition d'un développement excessif de l'utérus (avec excès de liquide en cas d'anasarque) et d'un taux d'agglutinines particulièrement haut.

Deux réserves doivent être faites :

- d'abord il est nécessaire que la technique de l'accouchement prématuré ne soit pas elle même génératrice d'accidents pour la mère et pour l'enfant.

- ensuite, que l'organisation du centre soit suffisante pour faire face aux difficultés très réelles de la période néonatale chez un prématuré malade.

Même sous ces deux réserves "l'accouchement prématuré n'est justifié que s'il est préconisé à bon escient". Ainsi si l'enfant court un réel danger, soit de mourir in utéro avant la fin de la gestation, soit de naître à terme dans un état si grave qu'il soit au-dessus de toute ressource thérapeutique. "Il faudrait donc déceler les gestations menacées afin de les écourter et n'écourter qu'elles seules".

Pour déceler ces grossesses, l'interrogatoire est primordial, la mort in utéro ou l'atteinte sévère à la naissance de l'enfant précédent doivent faire un nouvel accident. De plus, la sensibilisation maternelle par hétéro-hémothérapie semble être plus redoutable pour l'enfant que lorsqu'elle a été acquise par des gestations hétérospécifiques.

La clinique peut permettre de déceler un gros utérus de même que la surveillance du poids. Elle doit être complétée par la radiographie du contenu utérin qui vient confirmer un diagnostic d'excès de liquide "image de Bouddha". Mais clinique et radiologie sont des signes certes majeurs mais trop tardifs.

Pour beaucoup le dosage des agglutinines de ce fait, prend toute son importance : ces agglutinines irrégulières doivent être recherchées systématiquement chez la mère au deuxième, troisième, sixième, septième mois de la grossesse. A partir du septième mois, il peut être prudent de faire ce dosage tous les 15 jours. Les taux peuvent être considérés comme bas jusqu'à 1/32 ou 1/64, moyens à 1/64 ou 1/128, hauts à partir de 1/256 à 1/512. Un taux élevé devrait pousser à intervenir; mais tous les auteurs s'accordent pour souligner que le degré de l'atteinte foetale n'est

pas toujours parallèle à la sévérité de l'iso-immunisation maternelle. Aussi serait-il arbitraire de ne se fier qu'aux seules variations du taux des agglutinines.

Un autre moyen indirect de prévoir les risques d'atteinte du fœtus est la détermination du génotype paternel, si le père est homozygote pour le groupe Rh + l'enfant à naître sera forcément Rh +. Si le père est hétérozygote, l'enfant peut être Rh (-). Mais le génotype paternel ne peut être fait puisqu'il n'existe pas de sérum anti-d et cette évaluation n'est pas absolue.

En définitive, pour juger s'il est opportun ou non de faire un accouchement prématuré provoqué, et pour préciser la date de cet accouchement on ne dispose généralement que d'un faisceau d'éléments plus ou moins concordants plutôt que d'une certitude.

L'âge de la grossesse au moment de l'interruption varie entre 7 mois $\frac{3}{4}$ et 8 mois $\frac{1}{2}$. Une statistique faite à la maternité Baude-locque pour l'année 1955 relève :

22 pour cent	à 7 mois et 21 jours
58 pour cent	à 8 mois
9 pour cent	à 8 mois et 7 jours
6 pour cent	à 8 mois et 10 jours
5 pour cent	à 8 mois et 15 jours

Comment provoquer cet accouchement prématuré?

L'opération césarienne fut longtemps préconisée. En effet, on avait émis l'hypothèse que les anticorps concentrés dans le placenta en fin de gestation étaient exprimés vers le fœtus à la faveur des contractions utérines,

cé passage massif aggravant l'état de l'enfant. Ceci n'a pas été démontré, les enfants nés par césarienne ne paraissant pas moins touchés par la maladie que les autres.

Aussi dans beaucoup de services la césarienne fut-elle abandonnée, d'autant plus qu'elle comporte toujours des risques pour la mère. De plus, pour l'enfant prématuré, l'anesthésie que nécessite la césarienne peut être dangereuse. Enfin, autre argument de valeur contre la césarienne, les grossesses à interrompre de cette façon surviennent le plus souvent chez des multipares et l'on sait que la multiparité entraîne une plus grande facilité aux accouchements par voie basse. En définitive, les indications actuelles de la césarienne sont purement obstétricales : existence de dystocias ou difficultés surajoutées.

D'autres techniques d'accouchement prématuré provoqué ont été mises au point : les premiers essais d'excitation mécanique du col par une sonde ou un ballon ont donné des résultats très irréguliers : déclenchement et évolution rapide du travail dans les bons cas, mais trop souvent, il fallait attendre plusieurs heures ou même plusieurs jours les premières contractions utérines et leur évolution était ensuite plus ou moins irrégulière. Certains auteurs comme le Professeur LACOMME préconisent en plus l'injection de hautes doses de folliculine pendant 3 jours consécutifs et il semble que cela soit un bon adjuvant.

Ainsi dans les observations recueillies ci-dessus relève-t-on différents exemples de chacun des procédés : césarienne, ballon de

BOISSARD, ballon + folliculine, ballon + ocytotique (Post-hypophyse à doses filées).

Problème thérapeutique chez le nouveau-né.

Dès que l'enfant est né, prématuré ou non, le problème se pose de savoir s'il est ou non atteint de maladie hémolytique, par conséquent s'il doit ou non être traité. C'est un problème d'urgence car l'exsanguino-transfusion est préconisée dans un double but : éviter la mort, éviter l'ictère nucléaire. Or elle n'atteint ce double but que dans la mesure où elle est pratiquée assez tôt, c'est-à-dire dans les toutes premières heures qui suivent la naissance. D'autre part, on conçoit qu'un acte thérapeutique aussi technique délicat ne puisse être présent à la lègère.

Là encore le dépistage de la maladie hémolytique est double : clinique et sérologique. Cliniquement on doit rechercher l'existence possible de signes anormaux : gros foie, grosse rate, ictère précoce, oedèmes, signes hémorragiques, signes nerveux, troubles généraux. Au terme de cet examen, on peut quelquefois avoir la certitude que l'enfant est atteint. En ce cas le laboratoire viendra confirmer le diagnostic et permettra d'évaluer l'atteinte biologique : on détermine d'urgence dans 2 millilitres de sang prélevés par piqûre au talon de l'enfant : le groupe et le Rhésus, le test de Coombs direct. Cette dernière réaction surtout est l'un des signes les plus fidèles : elle est toujours positive dans l'iso-immunisation par incompatibilité du groupe Rh. Mais nous avons vu qu'elle ne pouvait avoir de valeur que pour la seule incompatibilité Rh, un test de Coombs négatif ne doit donc pas fai-

re systématiquement refuser l'exsanguino-transfusion.

Exceptionnellement, l'exsanguino-transfusion s'impose d'extrême urgence avant même le résultat des examens de laboratoire. C'est le cas de l'anasarque vivant où l'enfant est en train de mourir par défaillance cardiaque. Une saignée immédiate seule, assurera la double réanimation circulatoire et respiratoire mais "elle n'entraînerait qu'une amélioration de courte durée si l'on n'entreprenait aussitôt l'exsanguino-transfusion avec du sang plus ou moins déplasmatisé". Ces cas sont heureusement fort rares.

Habituellement l'exsanguino-transfusion s'impose d'urgence après examen clinique et sérologique dans un délai de 3 à 4 heures. Dès que la décision d'exsanguino-transfusion de l'enfant est prise certains auteurs (LACOMME) préconisent une injection sous cutanée de Largactil dilué dans 1/4 de millilitre de sérum physiologique. Injection qui devra être suivie de 4 à 5 injections intraveineuses du même produit (on répartit une dose de 1,5 mg/kg) pendant l'exsanguino-transfusion. Enfin après l'exsanguino-transfusion, et pendant six heures, on donnerait par voie per linguale, en six prises, 1,5 mg de Largactil dilué dans une petite quantité de sérum glucosé.

Il est des cas où l'exsanguino-transfusion doit être renouvelée, et nous en avons eu plusieurs exemples dans les observations que nous avons rapportées. Certaines pour anasarque intense qui ne cèdent pas après une première saignée, d'autres en raison (et c'est la cause la plus fréquente) de

l'augmentation de la jaunisse et du taux de bilirubine afin d'éviter l'ictère nucléaire.

A l'inverse, il est des cas de maladie hémolytique paraissant si bénins à la naissance que l'exsanguino-transfusion semble pouvoir être évitée. Cette attitude expectative est justifiée si l'enfant est le premier atteint de plusieurs ou s'il n'est pas prématuré, ou encore si, non seulement il n'a aucun signe clinique, mais aucune anémie. Dans ces cas la surveillance clinique devra être redoublée.

Comment faire une exsanguino-transfusion chez le nouveau-né ? Cette opération consiste à remplacer le sang Rh (+) vulnérable de l'enfant par du sang Rh (-) dont les hématies ne sont pas susceptibles d'être détruites par les anticorps.

Son action serait double : elle retire une partie des anticorps maternels qui sont dans la circulation de l'enfant et elle apporte des globules rouges invulnérables luttant ainsi contre l'anémie. Elle retire les hématies Rh + qui seraient détruites dans les heures suivantes et les déchets d'hémolyse de celles déjà détruites, luttant ainsi contre l'ictère.

Plusieurs techniques ont été proposées : nous avons retenu celle instaurée par DIAMOND; on pratique avec une asepsie toute chirurgicale : la voie utilisée est ombilicale; on passe un catheter en polyéthylène de diamètre suffisant dans la veine ombilicale par lequel on aspire le sang de l'enfant, on le rejette, et on injecte le sang du donneur. Pour ce, on se sert

d'une seringue de Tzanck à trois voies :

1. veine ombilicale
2. bocal de rejet
3. flacon donneur

Les jonctions sont faites de courts tubes de caoutchouc munis d'embouts. Quand l'ombilic est desséché, presque cicatrisé, ou pour une deuxième exsanguino-transfusion, on passe par voie sus-ombilicale par une ouverture verticale ou par la veine saphène au pli inguinal.

La quantité de sang transfusé est d'environ 2 fois le volume sanguin de l'enfant : 600 grammes à peu près, ce qui correspond au $\frac{1}{8}$ de son poids, et ce qui permet la substitution de 80 à 85 pour cent de la masse sanguine du nouveau-né. La vitesse d'injection est modérée, assez lente pour que le lavage soit efficace, la durée totale est de 1 heure et demie à 2 heures.

Le sang injecté est de préférence du sang frais, car, comme l'a montré GORTEN et Collaborateurs le sang conservé a un taux d'ammoniaque supérieur à celui du sang frais, ce qui pourrait favoriser la fixation de la bilirubine sur les noyaux gris centraux et l'installation d'un ictère nucléaire et des complications nerveuses que l'on cherche justement à éviter. Si la quantité disponible est insuffisante on utilise $\frac{1}{2}$ de sang frais, $\frac{1}{2}$ de sang conservé. De toute façon, ce sang devra être compatible au point de vue A B O avec le groupe de l'enfant.

Nous avons vu comment il était nécessaire

de préparer et d'aider l'exsanguino-transfusion par injections de Largactil. On n'oubliera pas d'ajouter au sang 0,10 gramme de gluconate de calcium pour corriger l'hypocalcémie due au citrate sur lequel est recueilli le sang et éviter ces accidents.

Mais l'exsanguino-transfusion quoique d'intérêt majeur, ne saurait être suffisante. Exsanguino-transfusé ou non, prématuré ou à terme, le nouveau-né atteint de maladie hémolytique a besoin d'une surveillance et de soins spéciaux. Ils sont essentiels chez ce sujet fragile au point que s'ils ne pouvaient être assurés, les indications thérapeutiques les mieux posées et les mieux réalisées ne donneraient que de mauvais résultats.

La mise en incubateur de cet enfant, quel que soit son poids pendant au moins 4 à 5 jours semble le meilleur moyen de l'isoler, de lui assurer une température constante, de lui apporter l'oxygène dont il a besoin, enfin de surveiller continuellement la coloration (ictère, pâleur, cyanose) les œdèmes, les battements cardiaques, la respiration, l'attitude normale ou en opisthotonos, les mouvements normaux ou anormaux.

L'emploi de tonicardiaques (dont l'intérêt a été souligné par DIAMOND) est un utile appoint. Il existe souvent chez ces enfants à un degré plus ou moins prononcé une certaine insuffisance cardiaque. De plus on a pu constater que la pression veineuse mesurée au cours de l'exsanguino-transfusion est très élevée chez les enfants gravement atteints. La digitaline à la dose de une goutte par jour pendant 5 jours peut donc

se trouver justifiée.

La lutte contre l'infection impose des précautions aussi strictes que pour l'élevage des prématurés, et bien que toutes les manoeuvres d'examen et d'exsanguino-transfusion aient été effectuées avec asepsie, il est bon d'user largement des antibiotiques. Certains auteurs ont préconisé 200.000 Unités quotidiennes de Pénicilline systématiquement chez tous ces enfants jusqu'à la chute du cordon, auxquelles on doit ajouter de la streptomycine, si l'on a une raison particulière de craindre l'infection.

L'alimentation qui ne sera commencée qu'après 24 ou 48 heures sera modérée en quantité, guidée par le poids de l'enfant et son état. On préconise en général un régime mixte comportant notamment du lait de femme. Ce lait maternel contient des agglutinines, néanmoins il peut être utilisé à condition d'avoir détruit ces dernières en le portant à ébullition (les agglutinines sont détruites à 70°).

La vitaminothérapie ne saurait être négligée, les vitamines C, K, P, étant données systématiquement à titre préventif par voie buccale et à petites doses.

L'apparition d'un syndrome hémorragique, l'existence d'oedème peuvent en faire modifier les doses.

Enfin il faut mentionner la possibilité en tant que thérapeutique adjuvante de corticothérapie. D'après l'expérience qu'en ont MAYER et DUCAS, et qu'ils ont rapportée aux journées du prématuré (octobre 1957) cette

médication agirait comme un cholentique puissant, permettant d'éviter le renouvellement de l'exsanguino-transfusion dans un nombre appréciable de maladies hémolytiques.

Malheureusement il arrive que l'enfant ne soit vu que tardivement après plusieurs jours et que la maladie hémolytique apparaisse comme une mauvaise surprise. Bien souvent dans ces cas, l'ictère nucléaire avec ses redoutables lésions irréversibles a eu le temps de s'installer. La thérapeutique devra être différente en partie.

Mais ceci est à éviter, et pour l'éviter seul le diagnostic précoce et le traitement fait en temps utile le peuvent. Une telle conduite : dépistage systématique - surveillance de la mère pendant toute sa grossesse avec si nécessaire interruption provoquée de cette grossesse aux environs du huitième mois, et surveillance très attentive de l'enfant avec exsanguino-transfusion si utile et soins complémentaires, une telle thérapeutique entraîne des résultats excellents.

CONCLUSIONS

-:-

D'après les principes étiopathogéniques mêmes de la maladie, la meilleure solution à apporter au problème de la maladie hémolytique prénatale serait évidemment la découverte d'une médication qui éviterait chez la mère la formation d'anticorps ou, tout au moins, empêcherait leur passage dans l'organisme du fœtus, en supprimant leur action sur les globules rouges de l'enfant. Malheureusement nous n'en sommes pas là. Cependant les médecins ne sont pas tout à fait désarmés.

Ainsi, nous avons pu rapporter dix observations que nous avons choisies parmi d'autres pour leur diversité. Plusieurs anémies hémolytiques ont pu être en quelque sorte "prévenues" par interruption de la grossesse et accouchement prématuré provoqué. D'autres guéries après une ou plusieurs exsangues-transfusions. Il y eut pourtant trois cas mortels, mais cette proportion semble un peu forte.

En effet, il nous est possible d'agir favorablement devant la maladie hémolytique : Tout d'abord en la dépistant de façon systématique par la clinique (importance de l'interrogatoire) et par le laboratoire, puis une fois le diagnostic posé en surveillant la grossesse. L'interruption de cette der-

nière avant que les anticorps maternels ne soient trop nombreux et trop actifs sur le fœtus peut être envisagée. Enfin une fois l'enfant né, on peut le débarrasser de ces mêmes anticorps en même temps que des hématies hémolysées par exsanguino-transfusion. A condition d'être employées judicieusement et surtout à temps toutes ces méthodes donnent en général de bons résultats.

Bien sûr le pronostic vital ne saurait être à 100 pour cent favorable. Mais il ne faut pas oublier qu'en dehors de cette conduite thérapeutique tous ces enfants seraient morts, et qu'actuellement la mortalité des enfants nés vivants (nous n'envisagerons pas les cas de mort in utero) n'est que de 4 pour cent. Par contre, un certain nombre d'enfants peuvent présenter des séquelles, consécutives la plupart du temps à la formation d'un ictère nucléaire.

Quoi qu'il en soit l'opinion actuelle est nettement favorable à ce traitement et ne peut que nous encourager à agir très rapidement dans les cas de maladie hémolytique sans trop craindre de lourdes séquelles.

--

Vu :
Le Président :
Signé : JULIEN MARIE

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

AL MARACHY

Maladie hémolytique du nouveau-né
Dépistage systématique
Presse médicale 7 nov. 1956.

DUCAMIN-DEPRE

Fonctionnement d'un centre de traitement de la maladie hémolytique périnatale
Paris, Thèse 1958.

BESSIS

La maladie hémolytique du nouveau-né et la pathologie de l'enfant liée à l'iso-immunisation de la mère.
Masson édit. 1947.

LACOMME et BOREAU

Incompatibilités sanguines foeto-maternelles et leur traitement.
E.M.C. vol. obstétrique 1954.

LACOMME, BOREAU et DAVID

Prévention de la mort foetale et de l'ictère nucléaire au cours de la maladie hémolytique par incompatibilité Rh.
Rev. de Gyn. et Obst. Rio de Janeiro 1957.

LACOMME et KLEIN

Techniques d'accouchements prématurés
provoqués par excitations mécaniques
et médicamenteuses associées, dans
l'incompatibilité Rhésus.
Gyn. et Obst. Tome 56, N°5, 1957.

TZANCK, BESSIS et BUHOT

Considérations cliniques sur le trai-
tement par l'exsanguino-transfusion
avec ou sans accouchement provoqué,
de 34 cas de maladie hémolytique du
nouveau-né.
Revista dell istituto Sieroterapico
italiano, 1958.

BOREAU et DAVID.

La maladie hémolytique du nouveau-né
Rev. du Praticien, janvier 1958.

GERBEAUX et MALLET

Pronostic de la maladie hémolytique
du nouveau-né.
Revue du Praticien, mars 1959.

MEYER, DUCAS et SRIBER

Le traitement des nouveaux nés at-
teints de maladie hémolytique par
sensibilisation du facteur Rh.
Arch. de Pédiatrie 1958.

DASSONVILLE

Contribution à l'étude de la Préven-
tion de l'ictère nucléaire du préma-
turé.
Thèse Paris 1961.

AIDIN, CORNER, TOVEY

Kernicterus and prematurity
Lancet 1960.

BOREAU, DAVID

Les indications actuelles de l'exsanguino transfusion chez le nouveau-né.

Presse Médicale 1957 p.65 31 715

BUHOT

Traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né par l'exsanguino-transfusion

Paris, Thèse 1949.

NEUMANN, PIERSON, MANCEAUX, GENTIN

Ictère hémolytique du nouveau-né par résorption d'hématome.

11e journée d'étude du prématuré, octobre 1960

ROSSIER

L'ictère nucléaire du prématuré.

Etudes néo-natales, 1957.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

